

様式 4-2-2

種目 (探索研究プロジェクト)

細胞増殖や浸潤シグナル経路を抑制する生薬成分の探索・同定

申請代表者	宮田 信吾	近畿大学 東洋医学研究所 分子脳科学研究部門	教授
所外共同研究者	石野 雄吾	近畿大学 東洋医学研究所 分子脳科学研究部門	助教
所外共同研究者	清水 尚子	近畿大学 東洋医学研究所 分子脳科学研究部門	助教

■背景・目的

ガン細胞特異的に細胞増殖異常に対する制御法の探求は、ガンからの克服を目標とする人類の大きな課題であるといっても過言では無い。細胞内のシグナル伝達経路制御による細胞増殖制御法の探索は p53 などのガン抑制遺伝子群や PI3K/Akt や ERK といったシグナル伝達因子、細胞周期の制御因子群を中心に非常に多くの検討が長年にわたり行われてきているものの、未だその確立には至っていないのが現状である。しかし、ようやく近年になりゲノム創薬技術を用いた分子標的薬の開発が加速度的に行われるようになったことで、以前よりはガン細胞を特異的な標的とした治療が可能になってきている。

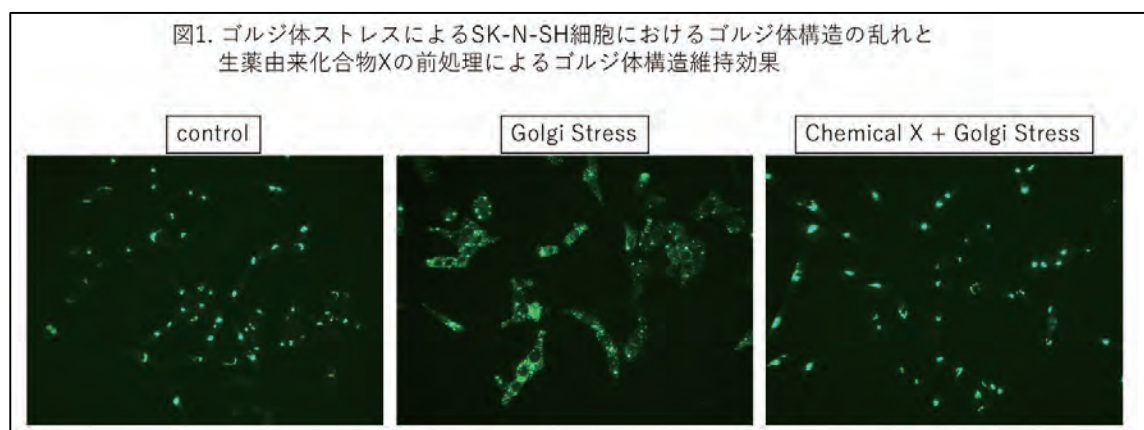
我々は「温故知新」という観点から、これまでに無い全く新たな視点からの細胞増殖を制御しうる天然物由来成分の探索・同定を本研究課題により行うことで、未知の化合物によるガン細胞への全く新たなアプローチ法や治療薬開発といった臨床応用に向けた基盤を築くことを目的とした。

一般的に細胞増殖過程で必須の現象として、細胞分裂時にはゴルジ体（ゴルジ装置）の層状構造がバラバラに変化する事が必要であることが既に報告されている。そこで、本検討課題では、このゴルジ体の層状構造変化に注目して、漢方方剤エキスを、生薬エキスを、生薬由来化合物セットのそれぞれでスクリーニングを実施し、living cell 中のゴルジ体構造変化を抑制しうる成分の同定を試みた。

■結果・考察

ヒト神経芽細胞腫 SK-N-SH 細胞を用いて living cell の状態でゴルジ体構造を観察することにより、ゴルジ体ストレス負荷による層状構造の崩れを抑制し得る漢方方剤・生薬・化合物の同定を行った。

その結果、漢方方剤エキスを 42 種類中、生薬エキスを 120 種類中にはこのゴルジ体の層状構造の崩れを抑止出来る成分は見出されなかった。しかし、生薬由来の化合物セット 93 種類中、8 種の化合物の前処置においてゴルジ体ストレス負荷によるゴルジ体の層状構造の崩れを有意に抑制することを見出した。すなわち、細胞増殖時にみられるゴルジ体構造変化を抑制する可能性が示唆される化合物として 8 種を同定することが出来たと考えられた。



■結論

本研究課題では、「ゴルジ体ストレスによるゴルジ体構造制御不全」というこれまでほとんど検討されてこなかった細胞内小器官の現象に注目し、天然物由来成分からの主にガンを標的とした細胞増殖異常の制御機構の確立を目指した。

その結果、漢方方剤エキスをセットと生薬エキスをセット中にはゴルジ体ストレス抑制効果を示すものは見出されなかったが、生薬由来の化合物セット中、8種の化合物においてゴルジ体ストレス抑制効果と考えられるゴルジ体の層構造の崩れを有意に抑制することを見出した。本結果から類推されるのは、これら8種の化合物のいずれかがガン細胞の細胞増殖異常の制御をし得る可能性のある化合物であるのではないかとということであり、今後の更に詳細な検討を継続していく予定である。